

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-40916

(43)公開日 平成 6 年(1994) 2 月15日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A B R	9360-4C		
9/107	E	7329-4C		
9/48	C	7329-4C		
	F	7329-4C		
47/34	J	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数12(全 8 頁)

(21)出願番号	特願平5-133290	(71)出願人	592255486 テラピコン エス.アール.エル. THERAPICON S. R. L. イタリア国 20146 ミラノ ビア マラ キア マルチェージ デ タデイ 21
(22)出願日	平成 5 年(1993) 6 月 3 日	(72)発明者	ベロネージ パオロ アルベルト イタリア国 20146 ミラノ ビア マラ キア マルチェージ デ タデイ 21
(31)優先権主張番号	M I 9 2 A 0 0 1 4 1 3	(72)発明者	ベロネージ アンナ マリア イタリア国 06083 パスティア アンブ ラ ビアブグリー 15
(32)優先日	1992年 6 月 8 日	(74)代理人	弁理士 三枝 英二 (外 2 名)
(33)優先権主張国	イタリア (I T)		

(54)【発明の名称】 ニコランジルの製薬的に安定な製剤

(57)【要約】

【目的】ニコランジルを含む製薬的に安定な組成物を調製することにより、貯蔵期間中安定なニコランジル製剤を提供する。

【構成】ジメチルポリシロキサン中にニコランジルを懸濁させた懸濁液を調製し、さらにより優れた懸濁液を得るためにシリカを添加し、加水分解によるニコランジルの不安定化を減少させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ニコランジルを含む製薬的に安定な組成物であって、種々の量のジメチルポリシロキサン（ジメチコン（dimethicone）又はシメチコン（simethicone））中に該活性成分を懸濁又は分散させた懸濁液又は分散液であることを特徴とし、これら物質を適切に混合し、得られる懸濁液を適切な製薬形態に製剤することによって得られる、組成物。

【請求項2】短および中鎖のジメチルポリシロキサン（ジメチコン）が、重合度 $n=20$ から $400$ までの、室温で液体であり、 $25^{\circ}\text{C}$ で $20\sim1000\text{mm}^2\times\text{S}^{-1}$ （ $\pm 5\%$ ）の粘度を有する直鎖状ポリマー、あるいはそれらの各種割合での混合物から構成されている、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項3】請求項1および2のいずれかに記載の製薬組成物であって、ジメチルポリシロキサン中のニコランジルの懸濁が、種々の量のシリカを懸濁液に添加することによって改善される、組成物。

【請求項4】ニコランジルが、 $0.5$ 重量%から $50$ 重量%の間のパーセンテージで含まれる、請求項1から3のいずれかに記載の製薬組成物。

【請求項5】シリカが、懸濁液中に $0.5$ 重量%から $20$ 重量%の間のパーセンテージで含まれる、請求項3に記載の製薬組成物。

【請求項6】前記ジメチルポリシロキサン中のニコランジル懸濁液に、必要に応じて、甘味料、香料および／またはエッセンスが、該懸濁液をより感覚刺激的に受け入れられ易くすることを目的として添加される、請求項1から5のいずれかに記載の製薬組成物。

【請求項7】前記甘味料が、サッカロース、シクラメイトおよびその塩、サッカリンおよびその塩、ならびにアスパルテムである、請求項6に記載の製薬組成物。

【請求項8】前記香料および／またはエッセンスが、他の成分と化学的に適合する天然産又は合成物由来のものである、請求項6に記載の製薬組成物。

【請求項9】前記ニコランジルを含む懸濁液が、硬ゼラチンカプセル（密封帯（sealing band））を有し、又は有しない）あるいは軟ゼラチンカプセルの製薬形態に好都合に分配される、請求項1から8のいずれかに記載の製薬組成物。

【請求項10】ニコランジルが、好ましくは各カプセル中に $5\text{mg}$ 、 $10\text{mg}$ および $20\text{mg}$ （ $\pm 10\%$ ）を用量として個々に使用される、請求項9に記載のゼラチンカプセル。

【請求項11】舌下経路で投与されるのに適した、請求項1から8のいずれかに記載の製薬組成物。

【請求項12】カプセルが歯で噛まれ、内容物が口腔中に必要な時間維持されることにより舌下経路で使用されるのに適した、請求項9および10のいずれかに記載のゼラチンカプセル。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ニコランジル（nicorandil）の製薬的に安定な組成物に関し、該組成物は製薬的使用のための、低または中密度の直鎖状のジメチルポリシロキサン（ジメチコン（dimethicone）またはシメチコン（simethicone））中に活性成分を懸濁させた懸濁液を調製することによって得られ、硬および軟ゼラチンカプセル中に充填して使用される。

【0002】

【従来の技術】N-（2-ヒドロキシエチル）ニコチンアミドの硝酸エステルであるニコランジルは、顕著な血管拡張作用を有する誘導体として刊行文献に記載されており、冠血管収縮を抑制しおよびカルシウムイオンの冠チャネル（coronary channels）を抑制する連合作用を発揮し、これらは多くの臨床治験で得られた結果から実証されている。

【0003】固体結晶状態のニコランジルは最高の乾燥状態にあって安定であるが、この物質は室温で短時間であっても低い湿度にさらされた場合かなりの不安定さを示した。ニコランジルの加水分解は、互いに他に影響する3つの要因、すなわち粉末としての生成物の水分パーセンテージの増大、温度、および貯蔵期間によって促進される。

【0004】ニコランジルは分子中に含まれる無機エステルの加水分解を生じて徐々に分解し、その結果遊離されるのが硝酸ならびに慎重な投薬量判定では薬理的作用を有しない物質のN-（2-ヒドロキシエチル）ニコチンアミドであり、そのことは活性成分量すなわち薬理的作用の実質的な減少によって明示される。ニコランジルは水が存在すると分解が速く、5%の水性溶液中で生成物は $60^{\circ}\text{C}$ およびpH7でわずか12時間のうちにほぼ20%の量が失われ、逆に乾燥状態の粉末では同じ温度条件で同じ時間経過しても認識し得る定性的および定量的な変異は示さない。未加工のニコランジルに関し報告された同様な不都合性は、慣用されている経口製薬形態（錠剤）を調製する際に、強度がより低いけれども指摘されている。しかし、この分解現象はその後の貯蔵期間中に警告レベルにまで達する。

【0005】高級飽和脂肪酸またはそれらの無機塩、あるいは高級飽和アルコール（常温でろう状または固体状のコンシステンシーを有する）を含めるといふ、ニコランジルの慣用されている錠剤の、代替となる製造方法を採用してわずかな改善が導かれたが、錠剤に製剤されるときニコランジルの安定性はそれでも比較的不安定で不十分なままである。

【0006】さらに上述の調製物の製造の際に生ずる、圧縮工程での生成物結晶間の摩擦は、ニコランジルの結晶の破壊、およびその帰結としての不安定性の増大の原

因であり得ると記載されている。この議論もまたイダヨシミツ (Iida Yoshimitsu) によるヨーロッパ特許出願第 87100549、2 号 (公開番号第 0230932 A2 号) に記載されている。

【0007】錠剤の包装のために完全に水分耐性の包装材料を使用することは、相対的に高価であるのみならず、一旦その医薬の包装が開封されれば水分吸収の防止に不十分であり、従ってそれに含まれるニコランジルの公知の分解過程を回避するにも不十分となる。

【0008】採用された製薬形態中に通常の貯蔵期間内にあるニコランジルの適切な投薬量を維持するための臨床治療的な重要性を考慮した結果、適切な貯蔵期間中には安定で従って容易には分解されず、製剤に使用される賦形剤と適合性であり、および押えねじを有する小さなガラス製またはプラスチック製瓶、ブリストア、またはアルミニウムとコポリマーとの熱密封性連結ホイル (coupled foils) で作られたストリップのような慣用されている包装材料中に最終的に保存可能であり得るニコランジルの製剤を開発することを目的とする特定の研究が行われてきた。

【0009】ニコランジルの安定な調製物を得るための研究および種々の試行の分野では、生成物を、飽和または不飽和の、短鎖および長鎖 (C-4 から C-12 まで) の、直鎖状または分岐状の、モノヒドロキシル化された又ははされていない脂肪酸系のトリグリセリドの可変量中に懸濁するか、あるいは中長鎖 (C-8 から C-22 まで) の、直鎖状または分岐状の、モノヒドロキシル化された又ははされていない脂肪酸の飽和または不飽和脂肪酸のポリグリコライズドグリセリド (polyglycolised glycerids; 部分的または 30 全体的に脂肪酸でエステル化されたグリセロールまたは \*

トリグリセリド  
ジグリセリド  
モノグリセリド  
ポリエチレングリコールのジエステル  
ポリエチレングリコールのモノエステル

ここで、これら 5 成分の割合は反応混合物の割合により特徴づけられる。両親媒性の形態は H. L. B. (親水親油バランス) 値 (1 から 17 まで) で示される。中鎖のトリグリセリド (C-8 から C-12) および飽和ポリグリコライズドグリセリドにより最も通常にエステル化される主たる脂肪酸は、好ましくは飽和脂肪酸のラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸およびアラキジン酸、不飽和脂肪酸のラウロレイン酸 (lauroleic acid)、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸およびリノレン酸、分岐状ではイソステアリン酸、およびモノヒドロキシル化されたものではリシノレイン酸である。

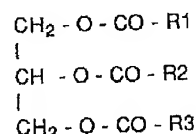
【0013】上述のニコランジル製剤の安定性試験はい

\* ポリグリコール) の可変量中に懸濁するか、あるいは、常温で液体状または半固体状である上述の賦形剤を含む、可変量の上記グリセリドおよびポリグリコライズドグリセリドの混合物中に懸濁することが行われた。

【0010】上記の分散液は硬ゼラチンカプセル (好ましくは密封帯 (sealing band) を有する) または軟ゼラチンカプセル中に充填され、得られた製薬調製物は認識し得る安定性の増大を示した。さらにこの調製方法は、当初観察されたような、圧縮されたときにニコランジルの不安定性の原因となり得る活性成分の圧縮を回避する。それらの組成物中のニコランジルの濃度は 1% から 50% のパーセンテージの間で変異し得る。上述のトリグリセリドは当業者に周知の慣用されているエステルの個々の物質であってもよく、またはそれらを可変的割合で含む混合物であってもよく、下記に示す一般式により特徴づけられる。

【0011】

【化 1】



【0012】ここで R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、C-4 から C-12 までの鎖長、不飽和の程度 (最も通常には 1 から 6 個の二重結合を有する)、異性 (位置、立体特異性または結合に関する) に関して変異し得る脂肪酸脂肪酸である。ポリグリコライズドグリセリドは、当業者に周知のように、従来の生成物、即ち下記の H. L. B. (親水親油バランス) 値を有するエステルの種々の割合のエステル混合物である

H. L. B. 値

1 から 2  
2 から 3  
3 から 4  
6 から 15  
10 から 17

かなる方法によっても、約 4 °C の温度で貯蔵された試料は、数週間の間隔をおくとニコランジルの活性成分の量を相当減少させることを実証した。この現象は注意深く研究され、以下のことが見い出された。すなわち、ニコランジルの短中鎖 (C-4 から C-12) を有し飽和または不飽和の、直鎖状または分岐状の、モノヒドロキシル化された又ははされていない脂肪酸のトリグリセリドと相互作用し、および/または中長鎖 (C-8 から C-22) を有し飽和または不飽和の、直鎖状または分岐状の、モノヒドロキシル化されたまたははされていない脂肪酸のポリグリコライズドグリセリドと相互作用し、該相互作用はニコランジルの加水分解して N- (2-ヒドロキシエチル) ニコチンアミド (第一アミノアル

コール)と1つ以上の脂肪酸との異なるエステル形成に至るエステル交換反応によって行なわれ、それら1つ以上の脂肪酸はトリグリセリドおよび/またはポリグリコライズドグリセリドから生じ(明確には、薬理学的に活性でない物質である)、および他方ではニコランジルから生じる硝酸と脂肪酸との同時置換により生じる。この現象は高圧液体クロマトグラフィーで認められ、そこではニコランジルのエステル交換反応が起きると即座に種々の生成産物に対応する複数のピークが認められ得、それらは異なる保持時間を有し、ニコランジルそれ自身よりもはるかに高い。

【0014】これとは反対に、他の研究者達(イイダヨシミツ(Iida Yoshimitsu)、ヨーロッパ特許出願第87100549、2号、公開番号第0230932A2号)は、賦形剤として高級飽和脂肪酸またはそれらの無機塩、あるいは特定の量の特殊な有機酸を含んでいてもよい、常温で固体である高級飽和脂肪酸系アルコールを相当量使用するニコランジル錠剤の製剤を採用した。高級飽和脂肪酸または高級飽和アルコールと共にニコランジルのみを含有し、支持体としての機能のみを発揮する他の慣用されている賦形剤とも混合されたそれら調製物の溶解プロフィールは特に満足のゆくものを生じず、その錠剤の溶解プロフィールを改善する目的で同じ研究者達は組成物に凝集阻害剤(disaggregating agent)、すなわち好ましくは有機酸もまた好んで含めた。水分含量を正常値(3-5%)未満に抑える努力をしたにもかかわらず、それらのニコランジルの錠剤はある種の不安定性を示し、それはこの場合も標準的な貯蔵期間中のニコランジルの量が減少することにより示される。さらに上記錠剤の溶解の数値が不十分であれば、時として迅速な吸収ならびに即効性の薬理学的な血管拡張効果が要求されるこのタイプの活性成分としては不利であり得る。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】先の試みにもかかわらず、より優れた安定性、並びに経口の経路のみならず舌下の経路でも迅速なバイオアベイラビリティを有するニコランジルの利用可能な調製物を作ることに対する明確で強い要請があった。事実、ニコランジルに使用される理想的な製薬製剤に必要なことは、外部の水分が活性成分と接触して入り込むのを防止する保護バリアーとして機能すること、およびニコランジルを外部の水分から保護するために追加的に使用される賦形剤もまた不活性で化学的に適合し得ることであり、それは、上述の脂肪酸および/または脂肪酸系酸のポリグリコライズドグリセリドについてのエステル交換反応に関して生じるような、生成物を不活性化し得る相互作用を避けるためである。

【0016】

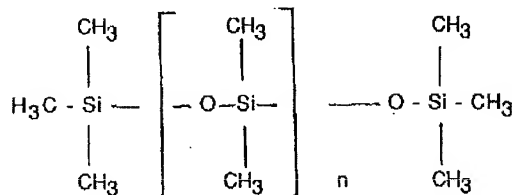
【課題を解決するための手段】驚くべきことに、多くの

調査を行った結果、ジメチルポリシロキサン(シメチコンまたはジメチコンとしても定義される)が好都合にもニコランジル組成物の賦形剤として貯蔵期間中でも安定に使用され得ることを見出した。なぜなら、それら化合物が化学的に不活性で、従ってニコランジル分子の「硝酸エステル」官能基と相互作用せず、撥水性(hydrorepellent)であってニコランジルに外来水分に対する保護バリアーを構成するからであり、この両方の要因はともに当該生成物の迅速な分解に寄与するものである。さらに、ジメチルポリシロキサンは熱、大気物質(酸素、オゾン、水および光)に抵抗性があり、認識し得る毒性は存在せず良好な耐性(tolerability)を有し、これらいずれの性質もニコランジルの分解過程を回避するために極めて適している。ジメチルポリシロキサン中にニコランジルを懸濁させた懸濁液は、硬または軟ゼラチンカプセル中に好都合に分配され得ることが見出された。それはそれらの殻を有するゼラチンカプセルがニコランジル-ジメチルポリシロキサンの懸濁液にとって特に外部水分に対するさらなる保護バリアーを構成し得るからである。しかし、ジメチルポリシロキサン懸濁液中のニコランジルの濃度は最低0.5重量%から最高50重量%まで変異し得る。

【0017】使用される製薬的使用のためのジメチルポリシロキサンは、より一般的には、ヨーロッパ薬局方、第2巻、138ページに「ジメチコンム」("dimethiconum")または「ジメチコン」("dimethicone")として、およびフランス薬局方、第9版に「低および中密度のシリコン油」として定義されて使用されており、直鎖状のジメチルポリシロキサン(ポリマー)であり、下記の直鎖状構造式を有する：

【0018】

【化2】



【0019】ここで、重合度は $n=20$ から $400$ まで変異し得、他方、それらの $25^\circ\text{C}$ での呼称動粘度(nominal kinematic viscosity)は $20\text{mm}^2 \times \text{S}^{-1}$ から $1000\text{mm}^2 \times \text{S}^{-1}$ ( $20\text{cSt}$ から $1000\text{cSt}$ )まで変異し得る。ジメチコンは当業者により得られた方法に従って、ジクロロメチルシロキサンおよびクロロトリメチルシランの加水分解ならびに重縮合により得られる。

【0020】各種のタイプのポリシロキサンがあり、それらは呼称粘度(nominal viscosity)を指標として区別され、該粘度は物質名に続く指標によ

り示される。またジメチコンは、異なるグレードの粘度で一般市場に出回っている製品である。さらに、ジメチコンは無色、無臭であり、従って感覚刺激の面からも理想的な特性を有する。ジメチルポリシロキサン中のニコランジルのより優れた懸濁は、活性成分の十分かつ均一な分布を得るのに必要であり、好ましくは粘度50 cSt (±5%) を有するジメチコンを使用することによって得られる。これは、より高い粘度を有するジメチルポリシロキサンは懸濁液を分配する操作中に製造上の問題を生ずるからである。

【0021】ジメチコン中のニコランジル懸濁液は慣用される方法で、軟または硬ゼラチンカプセル（密封帯（sealing band）を有する）中に分配され得る。上述のニコランジルの懸濁液を充填される軟または硬ゼラチンカプセルは、既知の方法によって得られ、ゼラチン、グリセロールおよび必要に応じて二酸化チタン、保存料および着色料を含む慣用されているカプセルである。さらに、採用される軟または硬ゼラチンカプセルは、ニコランジルの正確な量を服用させ投与するのを可能にし、従って所望の5mg、10mgおよび20mgの用量単位に分配し得る。

【0022】カプセル中に懸濁液を分配する操作を改善\*

懸濁液	5%	10%	20%
ニコランジル	5.000mg	10.000mg	20.000mg
ジメチコン	91.833mg	87.833mg	78.917mg
シリカ	3.167mg	2.167mg	1.083mg
懸濁液重量	100.000mg	100.000mg	100.000mg

【0023】軟ゼラチンの殻に関しては、好ましくは下※ ※記の組成物が採用される：

ゼラチン	50.400mg	50.400mg	50.400mg
グリセロール	24.304mg	24.304mg	24.304mg
二酸化チタン E171	0.799mg	0.799mg	0.300mg
ベンガラ E172	0.020mg	0.200mg	0.799mg
殻重量	75.523mg	75.703mg	75.803mg

【0024】本発明の懸濁液は従って、必須活性成分としてニコランジルおよびジメチコンを、ならびに任意の成分としてシリカ、甘味料および香料および／またはエッセンスを含む。本発明の方法によって得られるニコランジルの組成物は、比較的長い貯蔵期間であっても驚くほどの安定性を示すという利点を提供する。上述のニコランジル懸濁液が充填される軟または硬ゼラチンカプセルは、当業者に周知の方法により得られ、ゼラチンならびに必要に応じてグリセロール、二酸化チタン、保存料および着色料を含む慣用されているものである。さらに、この硬または軟ゼラチンカプセルは、5mg、10mgおよび20mg (±10%) の所望の単位用量に分配されて、活性成分ニコランジルの正確な量を投与可能とする。

【0025】本発明組成物をヒトに投与する場合、その一日当たりの有効量は、ニコランジルとして20〜60mg程度とするのが好ましく、これは通常、3〜4回に

\* するために必要な、ジメチルポリシロキサン中に懸濁させたニコランジル懸濁液のより優れた均一性および投薬の均等性を得るために、少量のシリカ（Aerosil 1：コロイド状二酸化ケイ素の商標名）が添加され、これがジメチルポリシロキサン中での活性成分の懸濁性を増加させる。さらにコロイド状シリカはそこに存在する水分、または貯蔵期間中にカプセル内部の懸濁液中に侵入し得る水分を捕獲し、こうして水がニコランジルと相互作用して加水分解タイプの分解過程が生じる可能性を回避する。上記の組成物中のコロイド状シリカの重量パーセンテージは0.5重量%から20重量%の間である。さらにサッカロース、シクラメイトおよびその塩、サッカリンおよびその塩、およびアスバルテムのような甘味料、ならびに天然または合成香料またはエッセンスが、組成物の他の活性成分と化学的に適合性である場合、上述の組成物に必要に応じて添加され得、このカプセルの内容物が舌下投与で使用される場合、歯で噛んだ後ニコランジルの懸濁液がより味わい易く受け入れ易くし、こうして口腔内にこの液体が維持される。研究された組成物の中で、ゼラチンカプセル中への分配のためにより適切な懸濁液は以下のものである：

別けて投与される。

【0026】本発明をより良く例示するために下記の実施例を公表するが、これはいかなる場合にも限定的なものと解釈され得ない。

【0027】

【実施例】

40 実施例1—サイズ2、楕円形、5mgのニコランジルを含有する軟ゼラチンカプセル1,800個の調製  
ニコランジル5mgを用量とする軟ゼラチンカプセルの個々の内容物に対応する充填用懸濁液の組成：

—ニコランジル 5.000mg  
—ジメチコン（粘度50 cSt ±5%）91.833mg

—シリカ（Aerosil） 3.167mg  
内容物の総重量 100.000mg

および外側殻について：

50 —ゼラチン 50.400mg

- グリセロール 24.304 mg  
 - 二酸化チタン E171 0.799 mg  
 - ベンガラ E172 0.020 mg  
 殻の総重量 75.523 mg。

【0028】ニコランジル(9.0 g)を30メッシュの篩にかけた後、シリカ(5.7 g)とともにジメチコン粘度50 cSt $\pm$ 5%(165.3 g)中に緻密に懸濁し、混合物を完全に均質になるまで混合した。得られた混合物の重量は約180.0 gであった。次に得られた懸濁液を一定速度で攪拌しながら、軟ゼラチンカプセル製造機械の懸濁液分配ループ(dosing loop)の供給タンクに注入した。この軟ゼラチンカプセルは当業者に周知の手順に従って、カプセル番号2、楕円形のカプセル中に懸濁液が充填された。こうして得られた軟ゼラチンカプセル(1,705個/収率94.7%)は、ステンレススチール製トレイに集められ、慣用されている方法により安定化(脱水)された。この軟ゼラチンカプセルを、ねじ付タ付きの琥珀色ガラス瓶中に40℃の温度で180日間保存し、90日目および貯蔵期間の最終日に分析した。従来の方法により調製される錠剤(約1,000錠)を参照用とするために、下記の従来型の製剤を採用した：

- ニコランジル 5.000 mg  
 - マンニトール 71.700 mg  
 - デンブ 20.000 mg  
 - メチルセルロース 0.300 mg \*

用量5 mgのニコランジルの、初期値に対するアッセイ値を%として示す、実施例1の軟ゼラチンカプセルおよび参照用錠剤についての安定性試験(10単位の各製薬形態の測定から得られた平均値)

組成物	初期値 (%理論値)	間隔	
		90日間	180日間
軟ゼラチンカプセル	99.76	99.15	98.91
参照用錠剤	99.08	85.92	67.24

【0032】実施例2-サイズ2、楕円形、10 mgのニコランジルを含有する軟ゼラチンカプセル2,500個の調製

ニコランジル10 mgを用量とする軟ゼラチンカプセルの個々の内容物に対応する充填用懸濁液の組成：

- ニコランジル 10.000 mg  
 - ジメチコン(粘度50 cSt $\pm$ 5%) 87.833 mg  
 - シリカ(Aerosil) 2.167 mg  
 内容物の総重量 100.000 mg  
 および外側殻について：  
 - ゼラチン 50.400 mg  
 - グリセロール 24.304 mg  
 - 二酸化チタン E171 0.799 mg  
 - ベンガラ E172 0.200 mg

\*- ステアリン酸マグネシウム 3.000 mg  
 錠剤の総重量 100.000 mg。  
 【0029】マンニトール(71.7 g)、デンブ(20.0 g)、メチルセルロース(0.3 g)およびニコランジル(5.0 g)をポリエチレン袋中で緻密に混合した。最後にステアリン酸マグネシウム(3.0 g)を添加し、短時間(約3分間)混合した後、混合物を適切な押抜き機で直接に圧縮し、約100.0 mgの平均単位重量を有する錠剤を得た。得られた参照用錠剤(953個/収率95.3%)をねじ付タ付きの琥珀色ガラス瓶に別個に詰め、40℃で180日間保存し、90日目および貯蔵期間の最終日に分析した。

【0030】本発明の軟ゼラチンカプセルのサンプル中および参照用錠剤中のニコランジルの量を適切な高圧液体クロマトグラフィー法により測定し、貯蔵期間の期間内および最終日に活性成分の内容量を測定して、この2つの製剤の安定性を比較した。活性成分の量を、製造後、貯蔵期間以前に測定した初期の量(これを100%として)に対する%で表す。得られた結果は下記の表1に示され、本発明の軟ゼラチンカプセルが検討された貯蔵期間中には認識し得る安定性を示し、該安定性は、同じ条件下で保存された標準的な参照用錠剤よりはるかに高いものであることが実証された。

【0031】  
 【表1】

殻の総重量 75.703 mg。  
 【0033】ニコランジル(25.0 g)を30メッシュの篩にかけた後、シリカ(5.4 g)とともにジメチコン粘度50 cSt $\pm$ 5%(219.6 g)中に緻密に懸濁し、混合物を完全に均質になるまで混合した。得られた混合物の重量は約250.0 gであった。次に得られた懸濁液を一定速度で攪拌しながら、軟ゼラチンカプセル製造機械の懸濁液分配ループの供給タンクに注入した。この軟ゼラチンカプセルは当業者に周知の手順に従って、カプセル番号2、楕円形のカプセル中に懸濁液が充填された。こうして得られた軟ゼラチンカプセル(2,384個/収率95.36%)は、ステンレススチール製トレイに集められ、慣用されている方法により安定化(脱水)された。この軟ゼラチンカプセルを、ねじ付タ付きの琥珀色ガラス瓶中に40℃の温度で180

11

日間保存し、90日目および貯蔵期間の最終日に分析した。従来の方法により調製される錠剤（約1,000錠）を参照用とするために下記の従来型の製剤を採用した：

- ニコランジル 10.000mg  
- マンニトール 68.000mg  
- デンブ 10.000mg  
- カルボキシメチルセルロースカルシウム 6.000mg

- ヒドロキシプロピルセルロース 3.000mg  
- ステアリン酸カルシウム 3.000mg  
錠剤の総重量 100.000mg。

【0034】マンニトール（68.0g）、デンプン（10.0g）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（6.0g）、ヒドロキシプロピルセルロース（3.0g）およびニコランジル（10.0g）をポリエチレン袋中で緻密に混合した。最後にステアリン酸カルシウム（3.0g）を添加し、短時間（約3分間）混合した後、混合物を適切な押抜き機で直接に圧縮し、約10 \*

用量10mgのニコランジルの、初期値に対するアッセイ値を%として示す、実施例2の軟ゼラチンカプセルおよび参照用錠剤についての安定性試験（10単位の各製薬形態の測定から得られた平均値）

組成物	初期値	間隔	
	(%理論値)	90日間	180日間
軟ゼラチンカプセル	99.53	98.82	98.64
参照用錠剤	99.72	85.16	69.10

【0037】実施例3-サイズ2、楕円形、20mgのニコランジルを含有する軟ゼラチンカプセル3,000 30 個の調製

ニコランジル20mgを用量とする軟ゼラチンカプセルの個々の内容物に対応する充填用懸濁液の組成：

- ニコランジル 20.000mg  
- ジメチコン（粘度100cSt±5%）80.000mg

内容物の総重量 100.000mg  
および外側殻について：

- ゼラチン 50.400mg  
- グリセロール 24.304mg 40  
- 二酸化チタン E171 0.300mg  
- ベンガラ E172 0.799mg  
殻の総重量 75.803mg。

【0038】ニコランジル（60.0g）を30メッシュの篩にかけた後、ジメチコン粘度100cSt±5%（240.0g）中に緻密に懸濁し、混合物を完全に均質になるまで混合した。得られた混合物の重量は約300.0gであった。次に得られた懸濁液を一定速度で攪拌しながら、軟ゼラチンカプセル製造機械の懸濁液分配ループの供給タンクに注入した。この軟ゼラチンカプセル 50

12

\* 0.0mgの平均単位重量を有する錠剤を得た。得られた参照用錠剤（947個/収率94.7%）をねじ付付きの琥珀色ガラス瓶に別個に詰め、40℃で180日間保存し、90日目および貯蔵期間の最終日に分析した。本発明の軟ゼラチンカプセルのサンプル中および参照用錠剤中のニコランジルの量を適切な高圧液体クロマトグラフィー法により測定し、貯蔵期間の期間内および最終日に活性成分の内容量を測定して、この2つの製剤の安定性を比較した。

【0035】活性成分の量を、製造後、貯蔵期間以前に測定した初期の量（これを100%として）に対する%で表す。得られた結果は下記の表2に示され、本発明の軟ゼラチンカプセルが検討された貯蔵期間中には認識し得る安定性を示し、該安定性は同じ条件下で標準的な参照用錠剤よりはるかに高いものであることが実証された。

【0036】

【表2】

ルは当業者に周知の手順に従って、カプセル番号2、楕円形のカプセル中に懸濁液が充填された。こうして得られた軟ゼラチンカプセル（2,765個/収率92.16%）は、ステンレススチール製トレイに集められ、慣用されている方法により安定化（脱水）された。この軟ゼラチンカプセルは、ねじ付付きの琥珀色ガラス瓶中に40℃の温度で180日間保存され、90日目および貯蔵期間の最終日に分析された。従来の方法により調製される錠剤（約1,000錠）を参照用とするために下記の従来型の製剤を採用した：

- ニコランジル 20.000mg  
- ラクトース 65.000mg  
- デンプン 9.000mg  
- クロスカーマロースナトリウム 5.000mg (croscarmellose sodium)

- ステアリン酸マグネシウム 1.000mg  
錠剤の総重量 100.000mg。

【0039】ラクトース（65.0g）、およびクロスカーマロースナトリウム（croscarmellose sodium）（5.0g）を乳鉢中で緻密に混合し、次にニカワ状デンプン（starch glue）（水約15.0ml中9.0g）と混練した。湿った混

合物を30メッシュスクリーンを使って粒状にし、次に約50℃で約5時間乾燥した。乾燥された粒子を30メッシュで篩分けし、均質な粒状度を得た。

【0040】ニコランジル(20.0g)およびステアリン酸マグネシウム(1.0g)を添加し、ポリエチレン袋中で混合し、混合物を適切な押抜き機で直接に圧縮し(約1000kgの圧力)、約100.0mgの平均単位重量を有する錠剤を得た。参照用錠剤(952個/収率95.2%)をねじ付付きの琥珀色ガラス瓶に別個に詰め、40℃の温度で180日間保存し、90日目および貯蔵期間の最終日に分析した。本発明の軟ゼラチンカプセルのサンプル中および参照用錠剤中のニコラン\*

用量20mgのニコランジルの、初期値に対するアッセイ値を%として示す、実施例3の軟ゼラチンカプセルおよび参照用錠剤についての安定性試験(10単位の各製薬形態の測定から得られた平均値)

組成物	初期値 (%理論値)	間隔	
		90日間	180日間
軟ゼラチンカプセル	99.63	99.21	98.94
参照用錠剤	99.77	83.14	65.88

【0043】製薬的に安定なニコランジルの製剤が、製薬的使用のために、低密度のジメチルポリシロキサン(ジメチコン)中に活性成分を懸濁することによって得られ、それを硬または軟ゼラチンカプセルに充填して使\*

\*ジルの量を適切な高圧液体クロマトグラフィー法により測定し、貯蔵期間の期間内および最終日に活性成分の内容量を測定して、この2つの製剤の安定性を比較した。

【0041】活性成分の量を、製造後、貯蔵期間以前に測定した初期の量(これを100%として)に対する%で表す。得られた結果は下記の表3に示され、本発明の軟ゼラチンカプセルが検討された貯蔵期間中には認識し得る安定性を示し、該安定性は同じ条件下で標準的な参照用錠剤よりはるかに高いものであることが実証された。

【0042】

【表3】

※用する。低密度のジメチルポリシロキサンは、ニコランジルと化学的に適合し、得られる製薬調製物を水分から保護し、標準的な貯蔵期間中にそれらをより安定にすることが示された。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成5年6月15日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正内容】

【0013】上述のニコランジル製剤の安定性試験はいかなる方法によっても、約40℃の温度で貯蔵された試料は、数週間の間隔をおくとニコランジルの活性成分の量を相当減少させることを実証した。この現象は注意深く研究され、以下のことが見い出された。すなわち、ニコランジルは短中鎖(C-4からC-12)を有し飽和または不飽和の、直鎖状または分岐状の、モノヒドロキシル化された又はされていない脂肪酸のトリグリセリドと相互作用し、および/または中長鎖(C-8からC-22)を有し飽和または不飽和の、直鎖状または分岐状

の、モノヒドロキシル化されたまたはされていない脂肪酸のトリグリセリドのポリグリコライズドグリセリドと相互作用し、該相互作用はニコランジルを加水分解してN-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド(第一アミノアルコール)と1つ以上の脂肪酸との異なるエステル形成に至るエステル交換反応によって行なわれ、それら1つ以上の脂肪酸はトリグリセリドおよび/またはポリグリコライズドグリセリドから生じ(明確には、薬理学的に活性でない物質である)、および他方ではニコランジルから生じる硝酸と脂肪酸との同時置換により生じる。この現象は高圧液体クロマトグラフィーで認められ、そこではニコランジルのエステル交換反応が起きると即座に種々の生成物に対応する複数のピークが認められ得、それらは異なる保持時間を有し、ニコランジルそれ自身よりもはるかに高い。